



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/505, 9/20		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/08515
			(43) Date de publication internationale: 5 mars 1998 (05.03.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01515		(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).	
(22) Date de dépôt international: 22 août 1997 (22.08.97)			
(30) Données relatives à la priorité:		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
96/10551 29 août 1996 (29.08.96) FR			
97/04386 10 avril 1997 (10.04.97) FR			
(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR). JAGOTEC AG [CH/CH]; Seestrasse 47, CH-6052 Hergiswil (CH).			
(72) Inventeurs; et		Publiée	
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MAGGI, Laretta [IT/IT]; Via Folperti, 3, I-27100 Pavia (IT). CONTE, Ubaldo [IT/IT]; Via Treviglio, 6, I-20052 Busto Arisizio (IT). GRENIER, Pascal [FR/FR]; 23a, rue du Maréchal de Saxe, F-68300 Saint Louis (FR). VERGNAULT, Guy [FR/FR]; 9, rue du Bois Vert, F-68300 Saint Louis (FR). DUFOUR, Alain [FR/FR]; 42, avenue de Saxe, F-75007 Paris (FR). JARREAU, François, Xavier [FR/FR]; 5, rue L. Hervé, F-78000 Versailles (FR). RAUCH-DESANTI, Clémence [FR/FR]; 19, rue Prix d'Amérique, F-77330 Ozoire la Ferrière (FR).		Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: TABLET WITH CONTROLLED RELEASE OF ALFUZOSINE CHLORHYDRATE			
(54) Titre: COMPRIME A LIBERATION CONTROLEE DE CHLORHYDRATE D'ALFUZOSINE			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns a pharmaceutical tablet for oral administration, for the controlled release of alfuzosine chlorhydrate at the proximal segments of the gastrointestinal tract, characterised in that it consists of: a) a first layer (1) capable of swelling noticeably and rapidly in contact with aqueous biological liquids, said layer being produced by a mixture or a granule containing hydrophilic polymers constituting 5.0 to 90 % and preferably 10 to 85 % of the layer weight; b) a second layer (2) adjacent to or superposed on the first layer, in which is carried the alfuzosine chlorhydrate, this layer being formed with hydrophilic polymers and other auxiliary substances, so as to give to the preparation suitable compressibility properties and to enable the release of the alfuzosine chlorhydrate in a predetermined lapse of time; c) and optionally a third layer (3) obtained by compression and applied on layer (2), generally consisting in particular of hydrophilic polymers which gel and/or swell and then can be optionally eroded and acting as a barrier modulating the release of the alfuzosine of layer (2), layer (3) being almost impermeable to the passage of the active substance. The invention is applicable to a pharmaceutical composition.</p>			
(57) Abrégé			
<p>Comprimé pharmaceutique destiné à la voie orale, pour la libération contrôlée de chlorhydrate d'alfuzosine au niveau des segments proximaux du tractus gastro-intestinal, comprimé caractérisé en ce qu'il est constitué par: a) une première couche (1) ayant la propriété de gonfler remarquablement et rapidement au contact avec les liquides biologiques aqueux, ladite couche étant produite par compression d'un mélange ou d'un granulé comprenant des polymères hydrophiles constituant de 5,0 à 90 % et de préférence de 10 à 85 % du poids de la couche, b) une deuxième couche (2) adjacente ou superposée à la première couche, dans laquelle le chlorhydrate d'alfuzosine est véhiculé, cette couche étant formulée avec des polymères hydrophiles et avec d'autres substances auxiliaires, afin de donner à la préparation des propriétés de compressibilité convenables et pour permettre la libération de chlorhydrate d'alfuzosine dans un intervalle de temps prédéterminé, c) et éventuellement une troisième couche (3) obtenue par compression et appliquée sur la couche (2), généralement constituée en particulier par des polymères hydrophiles qui gélifient et/ou gonflent puis peuvent éventuellement s'éroder et ayant fonction de barrière modulant la libération du chlorhydrate d'alfuzosine de la couche (2), la couche (3) étant d'abord très peu perméable au passage de la substance active. Composition pharmaceutique.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPRIME A LIBERATION CONTROLEE DE CHLORHYDRATE D'ALFUZOSINE

La présente invention a pour objet un comprimé à libération contrôlée de chlorhydrate d'alfuzosine et une composition pharmaceutique contenant un ou plusieurs comprimés.

Le chlorhydrate d'alfuzosine est une substance active connue dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Les données et les expérimentations concernant l'activité du produit sont nombreuses. En particulier, il y a de nombreuses données concernant la disponibilité biologique du produit et la pharmacocinétique de la substance active. Il s'agit en effet d'une substance active qui présente un temps de demi-vie relativement court et une absorption plus intense au niveau du duodénum-jéjunum mais dont l'importance diminue le long du tractus intestinal. De ce fait, pour un effet optimum, l'administration de chlorhydrate d'alfuzosine par comprimés traditionnels (à désagrégation rapide et dissolution) doit se faire plusieurs fois par jour. Pour ces raisons, le chlorhydrate d'alfuzosine est un candidat à la réalisation d'une préparation pharmaceutique à libération contrôlée dans les parties hautes proximales du tractus (duodénum et jéjunum).

Dans le secteur pharmaceutique des progrès remarquables ont été obtenus, ces dernières années, dans la réalisation de systèmes de libération de substances actives de plus en plus perfectionnés et capables de libérer les substances actives véhiculées en eux selon des cinétiques et des modalités de libération conçues pour permettre des effets thérapeutiques optimaux.

Les formes à libération prolongée (ou préparations retard) sont caractérisées en ce qu'elles véhiculent une quantité de médicament nettement supérieure aux préparations pharmaceutiques traditionnelles de manière à permettre une simplification au plan posologique. C'est-à-dire que l'on passe de deux, trois ou plusieurs administrations par jour à une seule administration d'une préparation pharmaceutique (ou

système thérapeutique) capable de satisfaire la couverture thérapeutique toute la journée.

- Des réalisations de ce genre sont utilisées et
- 5 commercialisées depuis longtemps, parmi celles-ci il faut mentionner : les chronoides, les microcapsules et micro-matrices, les comprimés génériquement définis "retard", les comprimés gastro-résistants et des réalisations plus complexes telles que les matrices hydrophiles qui s'érodent
- 10 et/ou gonflent. Récemment des systèmes thérapeutiques plus raffinés ont été réalisés, par exemple les systèmes dits à "réservoir", les systèmes Geomatrix® tels que décrits dans les brevets US 4.839.177 et 5.422.123.
- 15 La plupart de ces nouveaux systèmes thérapeutiques sont capables de libérer la substance active véhiculée en eux, à une vitesse constante (c'est-à-dire selon une cinétique d'ordre zéro) jusqu'à la libération complète de la substance active, indépendamment des conditions de pH du tractus
- 20 gastro-intestinal, et ainsi de façon uniforme le long du tractus gastro-intestinal. Il en résulte que ces systèmes peuvent être largement appliqués en cas d'administration de médicaments qui sont absorbés d'une façon uniforme dans le tractus gastro-intestinal. Cependant ces systèmes
- 25 pharmaceutiques peuvent présenter des inconvénients majeurs au cas où on véhiculerait en eux des substances actives, telles que l'alfuzosine, ayant une absorption plus intense au niveau du duodénum-jéjunum diminuant ensuite dans le tractus. Dans ce cas, en effet, seulement une quantité très limitée de
- 30 la substance active véhiculée peut être absorbée et exercer donc l'activité thérapeutique souhaitée, tandis que la plus grande partie du médicament libérée par la préparation pharmaceutique ne peut pas être absorbée, car dans des portions plus terminales du tractus gastro-intestinal, les
- 35 barrières biologiques sont peu capables de permettre le passage du médicament.

La présente demande de brevet a pour objet un comprimé à libération contrôlée de chlorhydrate d'alfuzosine remédiant

aux inconvénients mentionnés plus haut.

L'invention consiste en un comprimé pharmaceutique à deux ou trois couches, caractérisé en ce qu'il a la structure

5 suivante :

- a) une première couche 1 ayant la propriété de gonfler remarquablement et rapidement au contact avec les liquides biologiques aqueux, ladite couche étant produite par compression d'un mélange ou d'un granulé comprenant des polymères hydrophiles constituant de 5,0 à 90 % et de préférence de 10 à 85 % du poids de la couche,
- 10 b) une deuxième couche 2 adjacente ou superposée à la première couche, dans laquelle le chlorhydrate d'alfuzosine est véhiculé, cette couche étant formulée avec des polymères hydrophiles et avec d'autres substances auxiliaires, afin de donner à la préparation des propriétés de compressibilité convenables et pour permettre la libération de chlorhydrate d'alfuzosine dans un intervalle de temps prédéterminé,
- 15 c) et éventuellement une troisième couche 3 obtenue par compression et appliquée sur la couche 2, généralement constituée en particulier par des polymères hydrophiles qui gélifient et/ou gonflent puis peuvent éventuellement s'éroder et ayant fonction de barrière modulant la libération du chlorhydrate d'alfuzosine de la couche 2, la couche 3 étant
- 20 d'abord très peu perméable au passage de la substance active.
- 25

L'invention est caractérisée par le fait qu'au contact avec le suc gastrique, à la suite d'un gonflement rapide et remarquable d'au moins une des couches 1 ou 3, ainsi que par

30 l'éventuel gonflement de la couche 2, la préparation pharmaceutique augmente de volume de façon remarquable ; ainsi la préparation pharmaceutique reste plus longtemps au niveau de l'estomac. De cette façon, la plus grande partie du chlorhydrate d'alfuzosine contenue, pourra être absorbée de

35 façon contrôlée dans la portion du tractus gastro-intestinal où la capacité d'absorption est la plus élevée.

Les couches 1 et 3 peuvent avoir une composition identique et des propriétés fonctionnelles identiques ou elles peuvent

avoir une composition et des propriétés différentes.

Lorsque les couches 1 et 3 ont des propriétés fonctionnelles et des compositions identiques, elles peuvent différer par
5 leurs quantités et leurs épaisseurs appliquées sur la couche 2.

Au moins une des couches 1 et 3 fait fonction de barrière, c'est-à-dire qu'elle est d'abord très peu perméable au
10 passage du chlorhydrate d'alfuzosine contenu dans la couche 2 et au moins une des couches est caractérisée en ce qu'elle gonfle rapidement, c'est à dire qu'elle augmente rapidement de volume.

15 Une autre réalisation de la préparation pharmaceutique est caractérisée en ce que le comprimé à trois couches est formé par une première couche 1 telle que décrite ci-dessus c'est-à-dire qu'elle a pour seule fonction d'augmenter remarquablement de volume au contact des liquides aqueux, une
20 deuxième couche 2 véhiculant une partie du chlorhydrate d'alfuzosine qui doit être libérée dans un intervalle de temps prédéterminé, et une troisième couche 3 dans laquelle est véhiculée une partie du chlorhydrate d'alfuzosine formulée de telle façon qu'elle puisse être immédiatement
25 libérée au contact du suc gastrique.

La quantité de chlorhydrate d'alfuzosine véhiculée dans le comprimé est comprise entre 2,5 et 50 mg.

30 Les substances polymères qui sont utilisées dans les couches 1 et 3, et qui peuvent être aussi utilisées dans la couche 2, sont biocompatibles et ont des propriétés hydrophiles. Elles sont lentement solubles et/ou lentement gélifiables et/ou gonflent rapidement ou à une vitesse différente dans les
35 liquides aqueux puis peuvent éventuellement s'éroder ; elles sont choisies dans le groupe suivant :
l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose,
l'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 1000 à 4.000.000, l'hydroxypropylcellulose ayant un poids

moléculaire de 2.000 à 2.000.000, les carboxyvinylpolymères, les chitosanes, les mannanes, les galactomannanes, les xanthanes, les carraghénanes, l'amylose, l'acide alginique, ses sels et ses dérivés, les pectines, les acrylates, les méthacrylates, les copolymères acryliques/méthacryliques, les polyanhydrides, les polyamminoacides, les poly(méthyl vinyl éthers/anhydride maléique), les alcools polyvinyliques, les glucanes, les sclérogucanes, la carboxyméthylcellulose et ses dérivés, l'éthylcellulose, la méthylcellulose et, en général, les dérivés cellulosiques hydrophiles.

La teneur en polymères hydrophiles peut aller de 5 à 90 % par rapport au poids total de la couche, mais de préférence de 10 à 85 % et plus particulièrement de 20 à 80%.

Afin de favoriser une augmentation rapide et remarquable du volume de la préparation pharmaceutique, lors de la préparation des couches 1 et 3, avec les polymères hydrophiles précédemment cités, on peut utiliser des produits et/ou des excipients hydrophiles capables de favoriser le mouillage des couches, en facilitant de cette façon l'interaction entre les composants de ladite couche et les fluides biologiques avec lesquels la couche entre en contact. Ces excipients hydrophiles sont choisis de préférence dans les groupes des excipients dits "superdésintégrants" comprenant la polyvinylpyrrolidone réticulée, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 1000 à 1 000 000, la carboxyméthylcellulose sodique réticulée, le carboxyméthylamidon et ses sels, le copolymère divinylbenzène-méthacrylate de potassium.

Ces substances constituent de 1 à 50 % du poids de la couche et de préférence de 10 à 30 %.

Il est en outre possible d'utiliser aussi des substances tensioactives (anioniques, cationiques et non-ioniques) qui, en facilitant le mouillage, permettent une interaction plus rapide entre le milieu de dissolution (ou fluide gastrique)

et le comprimé, ce qui permet un mouillage et un gonflement de la préparation pharmaceutique beaucoup plus rapide, de préférence de la couche dans laquelle cet élément modifiant l'hydratation est véhiculé. Dans le groupe de substances possédant ces propriétés on peut citer des produits tels que le laurylsulfate de sodium, le ricinoléate de sodium, le tétradécylsulfate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium, le cétomacrogol, le poloxamère, le monostéarate de glycérol, les polysorbates, le sorbitanemonolaurate, les lécithines ou tout autre tensio-actif pharmaceutiquement acceptable.

En outre on peut utiliser d'autres éléments modifiant l'hydratation choisis parmi le groupe de substances suivantes:

- les diluants hydrophiles tels que le mannitol, le lactose, des amidons d'origines différentes, le sorbitol, le xylitol, la cellulose microcristalline et/ou en général des substances qui favorisent la pénétration de l'eau ou des fluides aqueux dans la préparation pharmaceutique,
- les diluants hydrophobes tels que le monostéarate de glycérol, les palmitates, les huiles végétales hydrogénées ou non telles que l'huile de ricin hydrogénée, des cires, des glycérides mono, bi ou trisubstitués, pour ralentir la pénétration de l'eau ou des fluides aqueux dans la préparation pharmaceutique.

La réalisation technique des comprimés peut amener à introduire :

- des agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le monostéarate de glycérol, les polyoxyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire de 400 à 7.000.000, l'huile de ricin hydrogénée, le béhénate de glycérol, les glycérides mono, bi ou trisubstitués,
- des agents d'écoulement, tels que la silice colloïdale ou toute autre silice,
- et des liants, tampons, absorbants, ainsi que tout autre additif pharmaceutiquement acceptable.

Les comprimés de l'invention peuvent être produits de la manière suivante : on mélange des poudres et/ou des granulés en utilisant les technologies de production actuelles donc avec un procédé de production qui peut être immédiatement
5 transféré sur le plan industriel.

Le comprimé pharmaceutique à deux ou trois couches est obtenu selon des procédés de compression très utilisés et connus par l'homme du métier.

10

Par exemple on peut produire les comprimés en utilisant des presses rotatives capables de produire des comprimés "multi-couches".

15 Normalement, la force de compression de travail varie de 7 à 50 KN (ou kilo newtons), et l'on obtient, selon les procédés qui seront décrits d'une façon plus détaillée dans les exemples, des comprimés à deux ou trois couches ayant une forme cylindrique, lenticulaire, sphéroïdale, ovoidale, qui
20 permettent une administration et une déglutition faciles.

Selon la quantité de substance active qui est véhiculée chaque couche du comprimé peut avoir une épaisseur différente allant de 0,2 à 8 mm, mais de préférence de 1 mm à 4 mm.

25

A la préparation pharmaceutique on peut en outre appliquer un enrobage en matériaux polymériques ayant pour but une simple protection ou bien un ralentissement au début de la libération de la substance active véhiculée dans la
30 préparation pharmaceutique. L'enrobage pourra être soluble en solution acide ou bien perméable de telle façon à permettre l'activation du comprimé (libération de la substance active) seulement après un intervalle de temps prédéterminé.

35 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, on peut appliquer un enrobage soluble contenant du chlorhydrate d'alfuzosine de telle façon à permettre une libération immédiate d'une partie de la substance active au contact des sucs gastriques.

L'enrobage peut être appliqué par des méthodes classiques connues de l'homme du métier à l'aide de solutions organiques ou aqueuses.

- 5 La figure 1 présente un mode de réalisation de l'invention comprenant un comprimé à trois couches comme décrit ci-dessus.

10 Le comprimé au contact du suc gastrique et/ou des fluides du tractus gastro-intestinal augmente rapidement de volume en prenant la structure montrée dans la figure 2.

Cette augmentation de volume peut être déterminée et limitée à une seule couche ou à plusieurs couches du comprimé ; cette
15 augmentation de volume, ainsi que la vitesse avec laquelle ce phénomène a lieu, peuvent être suivies et évaluées avec précision par des mesures directes ou par un vidéomicroscope accouplé à un ordinateur. La mesure est élaborée par un
programme spécial d'analyse vidéo.

20 Le comprimé est caractérisé par le fait que le volume d'au moins une des couches augmente, au bout de 2 heures, de 1,5 fois et de préférence d'au moins 3 fois par rapport au volume initial.

25 Par cette méthode il est possible d'effectuer l'étude du comportement "in vitro" des diverses préparations (décrites dans les exemples de la demande) et donc de concevoir des préparations pharmaceutiques capables d'être conformes aux
30 qualités morphologiques demandées, ainsi que d'optimiser la préparation de chacune des dites couches de façon à obtenir le comportement morphologique répondant au but demandé. Ce genre d'analyse permet donc de modéliser le comportement "in vivo" de la préparation pharmaceutique au contact des fluides
35 biologiques. Il est en outre possible de programmer dans un intervalle de temps déterminé, la libération de la substance active véhiculée dans la préparation pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention

peuvent se présenter sous forme de comprimés ou de petits comprimés ou de gélules comprenant de petits comprimés.

On peut également associer dans une même composition
5 pharmaceutique au moins deux petits comprimés. Ils peuvent être conditionnés dans une enveloppe commune, par exemple dans une capsule ou dans une gélule.

Quand la composition pharmaceutique est constituée de petits
10 comprimés, chacun de ceux-ci peut avoir une composition différente ou identique.

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer
l'invention.

15

Exemple 1 :

Préparation d'une série de comprimés (5000) à base de chlorhydrate d'alfuzosine.

20 1 A : Préparation du granulé contenant la substance active

On prépare un granulé, selon le procédé décrit ci-dessous, utilisé pour la préparation de la couche 2 de la figure 1 contenant 10,0 mg de chlorhydrate d'alfuzosine et ayant la
25 composition unitaire suivante :

	Chlorhydrate d'alfuzosine.....	10,00 mg
	Mannitol.....	10,00 mg
30	Hydroxypropylméthylcellulose USP 2208.....	10,00 mg
	Polyvinylpyrrolidone.....	3,20 mg
	Cellulose microcristalline.....	65,00 mg
	Stéarate de magnésium.....	1,00 mg
	Silice colloïdale.....	1,25 mg
35	<hr/>	
	Total	100,45 mg

Le procédé de fabrication consiste à préparer un granulé en mélangeant les quantités de substance active nécessaire, de

mannitol, de cellulose microcristalline et d'hydroxypropylméthylcellulose. Le mélange de poudres homogène est mouillé de façon homogène avec une solution alcoolique à base de polyvinylpyrrolidone à 10 % m/v puis est
 5 séché jusqu'à un pourcentage d'humidité résiduelle prédéterminé dans un lit d'air fluidisé à 40-45°C. Le granulé séché est calibré et placé dans un mélangeur à poudres avec du stéarate de magnésium et de la silice colloïdale puis mélangé jusqu'à homogénéité.

10

1 B : Préparation du granulé constituant la couche 1 qui gonfle

On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir
 15 5.000 couches qui gonflent, couche 1 de la figure 1, chaque couche ayant la composition suivante en pourcentage :

20	Hydroxypropylméthylcellulose.....	79,75 %
	Huile de ricin hydrogénée	13,50 %
	Oxyde de fer jaune.....	0,25 %
	Ethylcellulose.....	5,00 %
	Stéarate de magnésium.....	1,00 %
25	Gel de silice.....	0,50 %

Total100,00 %

30 Le procédé de fabrication consiste en la préparation d'un granulé obtenu en mélangeant les quantités nécessaires d'hydroxypropylméthylcellulose, huile de ricin hydrogénée et oxyde de fer ; le mélange de poudres homogène est mouillé avec une solution alcoolique à base d'éthylcellulose à 10 %
 35 m/v et la masse mouillée d'une façon homogène est séchée dans un lit d'air fluidisé à 40-45°C. Le granulé, séché jusqu'à un pourcentage d'humidité prédéterminé, est calibré et placé dans un mélangeur à poudres avec du stéarate de magnésium et de la silice colloïdale et il est mélangé jusqu'à

homogénéité.

1 C : Préparation du granulé constituant la troisième couche 3 qui fait barrière

- 5 On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 5.000 couches barrières, couche 3 de la figure 1, chaque couche ayant la composition suivante en pourcentage :

	Hydroxypropylméthylcellulose.....	76,00 %
10	Huile de ricin hydrogénée.....	18,60 %
	Polyvinylpyrrolidone.....	3,15 %
	Oxyde de fer jaune.....	0,10 %
	Stéarate de magnésium.....	0,70 %
	Silice colloïdale.....	1,45 %
15	<hr/>	
	Total.....	100,00 %

- Le procédé de fabrication consiste à mélanger les quantités nécessaires d'hydroxypropylméthylcellulose, huile de ricin
 20 hydrogénée et oxyde de fer jaune ; le mélange de poudres homogène est mouillé avec une solution à base de polyvinylpyrrolidone à 10 % m/v dans l'éthanol et la masse mouillée est séchée dans un lit d'air fluidisé à 40-45°C. Le granulé séché jusqu'à un pourcentage d'humidité résiduelle
 25 prédéterminé, est calibré et placé dans un mélangeur à poudres avec du stéarate de magnésium et de la silice colloïdale et mélangé jusqu'à homogénéité.

- 1 D : Préparation des comprimés à trois couches (par
 30 compression)

- Les granules obtenus sont chargés dans les trois trémies d'alimentation d'une presse multi-couches rotative capable de produire des comprimés à trois couches. Dans la première
 35 trémie on charge le granulé décrit au point 1 B ; dans la deuxième trémie on charge le granulé selon la description du point 1 A ; tandis que dans la troisième trémie on charge le granulé selon la description du point 1 C; les granules 1 B et 1 C peuvent être inversés dans les trémies.

La presse multi-couches est équipée de poinçons circulaires plats avec chanfrein ayant un diamètre de 8 mm. La machine est ajustée pour produire des comprimés à trois couches constitués par une première quantité de 100 mg de couche 1 pour une épaisseur de 1,7 mm environ, une deuxième quantité de 100,45 mg de granulé contenant la substance active (équivalent à 10,0 mg de chlorhydrate d'alfuzosine) et une troisième quantité de 150 mg de couche 3 pour une épaisseur de 3,3 mm environ. En opérant selon la description précédente, on produit des comprimés à trois couches ayant un poids moyen de 350,45 mg contenant 10,0 mg de chlorhydrate d'alfuzosine.

1.E : Test de dissolution

Afin d'évaluer les propriétés de libération des comprimés complets, on utilise l'appareil à palette (décrit dans l'USP XXIII) opérant à 100 t.p.m. et en utilisant comme liquide de dissolution une solution de HCl 0,01 M à 37°C. La libération de la substance active est suivie par détermination spectrophotométrique U.V. à 330 nm en utilisant un système d'échantillonnage et de lecture automatique. Les résultats des tests effectués sont rapportés dans le tableau 1.

TABLEAU 1

Temps (heures)	% libéré
1.....	16,0
2.....	25,0
3.....	32,0
4.....	37,0
6.....	48,0
8.....	57,0
10.....	66,0
12.....	74,0
16.....	88,0
20.....	95,0
24.....	98,0

On obtient une libération contrôlée de la substance active en 20 heures environ.

1 F : Test de gonflement

5

Le test est conduit dans les mêmes conditions expérimentales que le test de dissolution. Les comprimés sont prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps réguliers et leur volume et les dimensions des différentes couches sont
10 mesurés avec un vidéomicroscope accouplé à un système d'analyse de l'image. Les résultats des tests effectués sont rapportés dans le tableau 2.

TABLEAU 2

15	Temps (heures) gonflement	Volume (couche 2 + couche 3) (%)	volume couche 1 (%)
	0	100,0	100,0
20	0,5	142,0	211,1
	1	152,7	271,0
	1,5	175,2	302,6
	2	161,8	399,5
	3	182,7	483,7
25	4	196,0	534,0
	5	199,4	609,8
	6	195,7	727,9
	7	166,8	809,9
	8	138,9	851,0
30	10	139,9	937,5

On peut remarquer que dans les comprimés la couche 1 augmente de volume de façon remarquable, jusqu'à 9 fois son volume
35 initial. Ce phénomène est très évident s'il est rapporté à l'augmentation de volume des deux autres couches, couche 2 et couche 3, qui gonflent cumulativement jusqu'à 2 fois environ. En outre la couche 1 augmente de volume à une vitesse remarquablement supérieure à celle des deux autres couches.

Exemple 2

Préparation d'une série de comprimés (10.000) comme rapporté dans les figures 1 et 2, contenant comme substance active du chlorhydrate d'alfuzosine.

5

2 A : Préparation du granulé contenant la substance active

On prépare un granulé, selon le procédé décrit dans l'exemple 1 A, qui est utilisé dans la préparation de la couche 2 de la figure 1 contenant 7,5 mg de chlorhydrate d'alfuzosine, et ayant la composition unitaire suivante :

	Chlorhydrate d'alfuzosine.....	7,50 mg
	Mannitol.....	10,00 mg
15	Hydroxypropylméthylcellulose.....	10,00 mg
	Polyvinylpyrrolidone.....	3,20 mg
	Cellulose microcristalline.....	65,00 mg
	Stéarate de magnésium.....	1,00 mg
	Silice colloïdale.....	1,25 mg
20	Total.....	97,95 mg

2 B : Préparation du granulé constituant la première couche 1 qui gonfle

25

On prépare, selon le procédé décrit dans l'exemple 1 B, une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 10.000 couches qui gonflent, couche 1 de la figure 1, ayant chacune la composition unitaire suivante en pourcentage :

30

	Hydroxypropylméthylcellulose.....	79,75 %
	Huile de ricin hydrogénée.....	13,50 %
	Ethylcellulose.....	5,00 %
35	Oxyde de fer.....	0,25 %
	Stéarate de magnésium.....	1,00 %
	Silice colloïdale.....	0,50 %
	Total.....	100,00 %

2 C:Préparation du granulé constituant la troisième couche 3

On prépare, selon le procédé décrit dans l'exemple 1 C, une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 10.000 couches
 5 barrières, couche 3 de la figure 1 ayant chacune la composition unitaire suivante en pourcentage :

	Hydroxypropylméthylcellulose.....	76,00 %
10	Huile de ricin hydrogénée.....	18,60 %
	Polyvinylpyrrolidone.....	3,15 %
	Oxyde de fer jaune.....	0,10 %
	Stéarate de magnésium.....	1,45 %
	Silice colloïdale.....	0,70 %
15	<hr/>	
	Total.....	100,00 %

2 D: Préparation des comprimés à trois couches (par
 20 compression)

Les granulés obtenus selon les exemples 2 A, 2 B et 2 C sont chargés dans les trois trémies d'alimentation d'une presse rotative avec respectivement les quantités de 100 mg de
 25 granulé pour la couche 1 pour une épaisseur de 1,75 mm, de 97,95 mg de granulé contenant la substance active (correspondant à 7,5 mg de chlorhydrate d'alfuzosine) pour la couche 2 et de 150 mg pour la couche 3 pour une épaisseur de 3,3 mm. En opérant de la façon décrite ci-dessus, on obtient
 30 des comprimés à trois couches ayant un poids moyen de 347,95 mg contenant 7,5 mg de substance active.

2 E: Test de dissolution

35 Les tests de dissolution sont effectués selon le procédé décrit dans l'exemple 1 E.
 Les résultats sont rapportés dans le tableau 3.

TABLEAU 3

	Temps (heures)	% libéré
5	1	15,1
	2	24,4
	4	37,7
	6	48,0
	8	57,6
10	10	66,0
	12	74,2
	14	82,2
	16	89,1
	18	94,8
15	20	98,6

On peut remarquer que la libération contrôlée de la substance active se fait en 20 heures environ.

20 2_F: Test de gonflement

Les tests de gonflement sont effectués selon le procédé décrit dans l'exemple 1 F. Les résultats sont rapportés dans le tableau 4.

25

TABLEAU 4

	Temps (heures)	Volume (couche 2 + couche 3) (%)	Volume couche 1 (%)
	0	100,0	100,0
30	0,5	137,6	233,2
	1	142,3	305,1
	1,5	150,4	338,5
	2	142,3	412,4
	3	167,1	435,2
35	4	139,2	526,5
	6	132,0	665,0
	8	129,9	715,1

On peut remarquer que dans les comprimés préparés le volume de la couche 1 augmente d'une façon remarquable jusqu'à 7 fois le volume initial ; la couche 2 et la couche 3 augmentent jusqu'à 1 fois et demi. En outre la couche 1
 5 augmente de volume à une vitesse très supérieure à celle des deux autres couches.

Exemple 3: Préparation d'une série de comprimés (10.000) contenant comme substance active le chlorhydrate d'alfuzosine

10

3 A: Préparation du granulé contenant la substance active. On prépare, selon le procédé décrit dans l'exemple 1 A, un granulé utilisé dans la préparation de la couche 2, contenant 10,0 mg de chlorhydrate d'alfuzosine et ayant la composition
 15 unitaire suivante:

	Chlorhydrate d'alfuzosine.....	10,00 mg
	Mannitol.....	10,00 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose.....	10,00 mg
20	Polyvinylpyrrolidone.....	3,20 mg
	Cellulose microcristalline.....	65,00 mg
	Stéarate de magnésium.....	1,00 mg
	Silice colloïdale.....	1,25 mg
25	Total.....	100,45 mg

3 B: Préparation du granulé constituant la première couche 1 qui gonfle

30

On prépare, selon le procédé décrit une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 10.000 couches qui gonflent, couche 1 de la figure 1, ayant chacune la composition suivante en pourcentage:

35

	Hydroxypropylméthylcellulose.....	75,00 %
	Béhenate de glycérol.....	13,40 %
	Polyvinylpyrrolidone.....	5,00 %
	Oxyde de fer.....	0,10 %

Polyvinylpyrrolidone.....	5,00 %
Stéarate de magnésium.....	1,00 %
Silice colloïdale.....	0,50 %

5

Total.....100,00 %

3 C: Préparation du granulé constituant la troisième couche 3

- 10 On prépare, selon le procédé décrit dans l'exemple 1 C, une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 10.000 couches, couche 3 de la figure 1, ayant chacune la composition suivante en pourcentage :

15	Hydroxypropylméthylcellulose.....	76,00 %
	Huile de ricin hydrogénée.....	18,60 %
	Polyvinylpyrrolidone.....	3,15 %
	Oxyde de fer jaune.....	0,10 %
	Stéarate de magnésium.....	1,45 %
20	Silice colloïdale.....	0,70 %

Total

100,0 %

- 25 3 D: Préparation des comprimés à trois couches (par compression)

- Les granulés obtenus comme décrit dans les exemples 3 A, 3 B et 3 C avec les quantités respectives de 100 mg de granulé pour la couche 1, de 100,45 mg de granulé contenant la substance active pour la couche 2 et de 150 mg pour la couche 3. En opérant de la façon décrite ci-dessus, on obtient des comprimés à trois couches ayant un poids moyen de 350,45 mg contenant 10,0 mg de substance active.

35

3 E: Test de dissolution

Les tests de dissolution sont effectués selon le procédé décrit dans l'exemple 1 E.

Les résultats des tests effectués sont rapportés dans le tableau 5.

TABLEAU 5

	Temps (heures)	% libéré
5	1	19,0
	2	27,8
	4	41,7
	6	53,4
	8	64,7
10	10	75,6
	12	84,6
	14	90,9
	16	95,1
	18	97,8
15	20	99,4

La libération contrôlée de la substance active se fait en 18
20 heures environ.

3 F: Test de gonflement

Les tests de gonflement sont effectués selon le procédé
25 décrit dans l'exemple 1 F.

Les résultats des tests effectués sont rapportés dans le
tableau 6.

TABLEAU 6

	Temps (heures)	Volume (couche 2 + couche 3) (%)	Volume couche 1 (%)
30	0	100,0	100,0
	0,5	124,0	231,8
	1	130,5	297,0
	2	108,5	387,0
	3	115,2	448,8

20

4	131,3	517,2
5	124,7	554,5
6	137,0	601,1
8	106,6	740,5

5

On peut remarquer que dans les comprimés préparés le volume de la couche 1 qui gonfle augmente d'une façon remarquable, jusqu'à 7 fois son volume initial ; la couche 2 et la couche 3 augmentent seulement de 30-40 % par rapport au volume initial. En outre la couche qui gonfle augmente de volume à une vitesse très supérieure par rapport à celle des deux autres couches.

15 Exemple 4 :

Préparation d'une série de comprimés (5000) à base de chlorhydrate d'alfuzosine.

4 A : Préparation du granulé contenant la substance active

20

On prépare un granulé, selon le procédé décrit ci-dessous, utilisé pour la préparation de la couche 2 de la figure 1 contenant 10,0 mg de chlorhydrate d'alfuzosine et ayant la composition unitaire suivante :

25

Chlorhydrate d'alfuzosine.....	10,00 mg
Lactose.....	60,30 mg
Hydroxypropylméthylcellulose USP 2208.....	25,00 mg
30 Polyvinylpyrrolidone.....	3,20 mg
Stéarate de magnésium.....	1,00 mg
Silice colloïdale.....	0,50 mg

Total100,00 mg

35

Le procédé de fabrication consiste à préparer un granulé en mélangeant les quantités de substance active nécessaire, de lactose, de polyvinylpyrrolidone et d'hydroxypropylméthylcellulose. Le mélange de poudres

homogène est mouillé de façon homogène avec de l'eau purifiée puis est séché jusqu'à un pourcentage d'humidité résiduelle prédéterminé dans un lit d'air fluidisé à 40-45°C. Le granulé séché est calibré et placé dans un mélangeur à poudres avec
 5 du stéarate de magnésium et de la silice colloïdale puis mélangé jusqu'à homogénéité.

4 B : Préparation du granulé constituant la couche 1 et 3 qui gonflent et font barrière

10

On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 10000 couches qui gonflent et font barrière, couche 1 et 3 de la figure 1, chaque couche ayant la composition suivante en pourcentage :

15

	Hydroxypropylméthylcellulose USP 2208	40,00 %
	Lactose.....	39,75 %
20	Béhénate de glycérol.....	13,50 %
	Oxyde de fer jaune.....	0,25 %
	Polyvinylpyrrolidone	5,00 %
	Stéarate de magnésium.....	1,00 %
	Silice colloïdale.....	0,50 %
25	<hr/>	
	Total	100,00 %

Le procédé de fabrication consiste en la préparation d'un
 30 granulé obtenu en mélangeant les quantités nécessaires d'hydroxypropylméthylcellulose, de lactose, de béhénate de glycérol, de polyvinylpyrrolidone et d'oxyde de fer ; le mélange de poudres homogène est mouillé avec de l'eau purifiée. La masse, mouillée d'une façon homogène, est séchée
 35 dans un lit d'air fluidisé à 40-45°C. Le granulé, séché jusqu'à un pourcentage d'humidité prédéterminé, est calibré et placé dans un mélangeur à poudres avec du stéarate de magnésium et de la silice colloïdale et il est mélangé jusqu'à homogénéité.

4 C : Préparation des comprimés à trois couches (par compression)

- Les granulés obtenus sont chargés dans les trois trémies d'alimentation d'une presse multi-couches rotative capable de produire des comprimés à trois couches. Dans la première et la troisième trémie on charge le granulé décrit au point 4 B ; dans la deuxième trémie on charge le granulé selon la description du point 4 A.
- 10 La presse multi-couches est équipée de poinçons circulaires plats avec chanfrein ayant un diamètre de 8 mm. La machine est ajustée pour produire des comprimés à trois couches constitués par une première quantité de 100 mg de couche 1 ou 3 pour une épaisseur de 1,7 mm environ, une deuxième quantité
- 15 de 100 mg de granulé contenant la substance active et une troisième quantité de 100 mg de couche 1 ou 3 pour une épaisseur de 1,7 mm environ. En opérant selon la description précédente, on produit des comprimés à trois couches ayant un poids moyen de 300 mg contenant 10,0 mg de chlorhydrate
- 20 d'alfuzosine.

Exemple 5

Préparation d'une série de comprimés (5000) à base de chlorhydrate d'alfuzosine.

25

- 5 A : Préparation du granulé contenant la substance active
- On prépare un granulé, selon le procédé décrit dans l'exemple 4 A, qui est utilisé dans la préparation de la couche 2 de la figure 1 contenant 15 mg de chlorhydrate d'alfuzosine, et
- 30 ayant la composition unitaire suivante :

Chlorhydrate d'alfuzosine.....	15,00 mg
Lactose.....	55,30 mg
Hydroxypropylméthylcellulose USP 2208.....	25,00 mg
35 Polyvinylpyrrolidone.....	3,20 mg
Stéarate de magnésium.....	1,00 mg
Silice colloïdale.....	0,50 mg

Total.....	100,00 mg
------------	-----------

5_B : Préparation du granulé constituant les couches 1 et 3 qui gonflent et font barrière

On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir
 5 10000 couches qui gonflent et font barrière, couches 1 et 3 de la figure 1, chaque couche correspond à la composition et au procédé de fabrication décrit dans l'exemple 4 B.

5_C : Préparation des comprimés à trois couches (par
 10 compression)

En opérant de la façon décrite ci-dessus (exemple 4C), on obtient, avec les granulés décrits dans les exemples 5 A et 5B, des comprimés à trois couches contenant 15,0 mg de
 15 substance active.

Exemple 6

Préparation d'une série de comprimés (5000) à base de chlorhydrate d'alfuzosine.

20

6_A : Préparation du granulé contenant la substance active

On prépare un granulé, selon le procédé décrit ci-dessous, utilisé dans la préparation de la couche 2 de la figure 1
 25 contenant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine, et ayant la composition unitaire suivante :

	Chlorhydrate d'alfuzosine.....	10,00 mg
	Cellulose microcristalline.....	33,80 mg
30	Mannitol	10,00 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose USP2208.....	40,00 mg
	Polyvinylpyrrolidone.....	5,00 mg
	Stéarate de magnésium.....	1,00 mg
	Silice colloïdale.....	0,20 mg
35	<hr/>	
	Total.....	100,00 mg

Le procédé de fabrication consiste à préparer un granulé en mélangeant les quantités de substance active nécessaire, de

cellulose, de polyvinylpyrrolidone, de mannitol et d'hydroxypropylméthylcellulose. Le mélange de poudres homogène est mouillé de façon homogène avec de l'eau purifiée puis est séché jusqu'à un pourcentage d'humidité résiduelle

5 prédéterminé dans un lit d'aire fluidisé à 40-50 °C. Le granulé séché est calibré et placé dans un mélangeur à poudres avec du stéarate de magnésium et de la silice colloïdale jusqu'à homogénéité.

- 10 6 B : Préparation du granulé constituant les couches 1 et 3 qui gonflent et font barrière

On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 10000 couches qui gonflent et font barrière, couches 1 et 3

15 de la figure 1, chaque couche correspond à la composition ayant la composition suivante en pourcentage :

20	Hydroxypropylméthylcellulose USP 2208.....	45,00 %
	Lactose.....	28,60 %
	Cellulose microcristalline.....	20,00 %
	Oxyde de fer jaune.....	0,20 %
	Polyvinylpyrrolidone	5,00 %
25	Stéarate de magnésium.....	1,00 %
	Silice colloïdale.....	0,20 %
<hr/>		
	Total	100,00 %

30

Le procédé de fabrication est identique à celui de l'exemple 4B, la cellulose microcristalline étant ajoutée à la place du bédénate de glycérol.

- 35 6C : Préparation des comprimés à trois couches (par compression)

En opérant de la façon décrite ci-dessus (exemple 4C), on obtient, avec 100 mg, pour chacune des couches, de granulés

décrits dans les exemples 6 A et 6B, des comprimés à trois couches contenant 10,0 mg de substance active, les couches 1 et 3 ayant pour épaisseur environ 1,8 mm.

5 Exemple 7

Préparation d'une série de comprimés (5000) à base de chlorhydrate d'alfuzosine.

7 A : Préparation du granulé contenant la substance active

10

On prépare un granulé, selon le procédé décrit ci-dessous, utilisé dans la préparation de la couche 2 de la figure 1 contenant 15 mg de chlorhydrate d'alfuzosine, et ayant la composition unitaire suivante :

15

Chlorhydrate d'alfuzosine.....	15,00 mg
Cellulose microcristalline.....	28,80 mg
Mannitol	10,00 mg
Hydroxypropylméthylcellulose USP2208.....	40,00 mg
20 Polyvinylpyrrolidone.....	5,00 mg
Stéarate de magnésium.....	1,00 mg
Silice colloïdale.....	0,20 mg

Total.....100,00 mg

25

Le procédé de fabrication est identique à celui de l'exemple 6A.

7 B : Préparation du granulé constituant les couches 1 et 3

30

qui gonflent et font barrière

On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 10000 couches qui gonflent et font barrière, couches 1 et 3 de la figure 1, chaque couche correspond à la composition et
35 au procédé de fabrication décrit dans l'exemple 6B.

7C : Préparation des comprimés à trois couches (par compression)

En opérant de la façon décrite ci-dessus (exemple 6C), on obtient, avec les granulés décrits dans les exemples 7 A et 7B, des comprimés à trois couches contenant 15,0 mg de substance active.

Exemple 8

10 Préparation d'une série de comprimés (5000) à base de chlorhydrate d'alfuzosine.

8 A : Préparation du granulé contenant la substance active

15 On prépare un granulé, utilisé dans la préparation de la couche 2 de la figure 1, contenant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine, avec une composition identique à celle décrite dans l'exemple 6A et selon le même procédé.

20 8 B : Préparation du granulé constituant les couches 1 et 3 qui gonflent et font barrière

On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 10000 couches qui gonflent et font barrière, couches 1 et 3 de la figure 1, chaque couche correspond à la composition ayant la composition suivante en pourcentage :

30	Hydroxypropylméthylcellulose USP 2208.....	35,00 %
	Lactose.....	34,50 %
	Cellulose microcristalline.....	23,90 %
	Oxyde de fer jaune.....	0,40 %
	Polyvinylpyrrolidone	5,00 %
35	Stéarate de magnésium.....	1,00 %
	Silice colloïdale.....	0,20 %

Total100,00 %

Le procédé de fabrication est identique à celui de l'exemple 6B.

5 8 C : Préparation des comprimés à trois couches (par compression)

Les granulés obtenus sont chargés dans les trois trémies d'alimentation d'une presse multi-couches rotative capable de produire des comprimés à trois couches. Dans la première et
10 la troisième trémie on charge le granulé décrit au point 8 B; dans la deuxième trémie on charge le granulé selon la description du point 8 A.

La presse multi-couches est équipée de poinçons circulaires
15 plats avec chanfrein ayant un diamètre de 8 mm. La machine est ajustée pour produire des comprimés à trois couches constitués pour les couches externes de 100 mg et 150 mg du granulé décrit au point 8B et correspondant respectivement à une épaisseur de 1,7 mm environ pour l'une et 2,7 mm pour
20 l'autre. La couche interne est composée de 100 mg de granulé contenant la substance active (équivalent à 10,0 mg de chlorhydrate d'alfuzosine). En opérant selon la description précédente au point 7C, on produit des comprimés à trois couches ayant un poids moyen de 350 mg contenant 10,0 mg de
25 chlorhydrate d'alfuzosine.

Exemple 9

Préparation d'une série de comprimés (5000) à base de chlorhydrate d'alfuzosine.

30

9 A : Préparation du granulé contenant la substance active

On prépare un granulé, utilisé dans la préparation de la couche 2 de la figure 1, contenant 15 mg de chlorhydrate
35 d'alfuzosine, avec une composition identique à celle décrite dans l'exemple 7A et selon le même procédé.

9_B : Préparation du granulé constituant les couches 1 et 3 qui gonflent et font barrière

On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir
5 10000 couches qui gonflent et font barrière, couches 1 et 3 de la figure 1, chaque couche correspond à la composition et au procédé de fabrication décrit dans l'exemple 8B.

9_C : Préparation des comprimés à trois couches (par
10 compression)

En opérant de la façon décrite ci-dessus (exemple 8C), on obtient, avec 100 mg de granulé décrit dans l'exemple 9 A et pour les couches externes 100 et 150 mg de granulé décrit au
15 point 9 B correspondant respectivement à une épaisseur d'environ 1,8 mm pour l'une et 2,7 mm pour l'autre, des comprimés à trois couches contenant 15,0 mg de substance active et un poids moyen de 350 mg.

20 Exemple 10

Préparation d'une série de comprimés (5000) à base de chlorhydrate d'alfuzosine.

10_A : Préparation du granulé contenant la substance active
25

On prépare un granulé, utilisé dans la préparation de la couche 2 de la figure 1, contenant 7,5 mg de chlorhydrate d'alfuzosine, avec une composition identique à celle décrite dans l'exemple 2A et selon le même procédé.

30

10_B : Préparation du granulé constituant les couches 1 et 3 qui gonflent et font barrière

On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir
35 10000 couches qui gonflent et font barrière, couches 1 et 3 de la figure 1, chaque couche correspond à la composition et au procédé de fabrication décrit dans l'exemple 4 B.

10 C : Préparation des comprimés à trois couches (par compression)

En opérant de la façon décrite ci-dessus (exemple 8C), on obtient, avec 100 mg de granulé décrit dans l'exemple 10 A et pour les couches externes 100 et 150 mg de granulé décrit au point 10 B correspondant respectivement à une épaisseur d'environ 1,8 mm pour l'une et 2,7 mm pour l'autre, des comprimés à trois couches contenant 7,5 mg de substance active et un poids moyen de 350 mg.

Exemple 11

Préparation d'une série de comprimés (5000) à base de chlorhydrate d'alfuzosine.

15

11 A : Préparation du granulé contenant la substance active

On prépare un granulé, contenant 10 mg de chlorhydrate d'alfuzosine, avec une composition identique à celle décrite dans l'exemple 4A et selon le même procédé.

20

11 B : Préparation du granulé constituant la couche 1 qui gonfle

On prépare une quantité de granulé nécessaire pour obtenir 10000 couches qui gonflent. Chaque couche correspond à la composition et au procédé de fabrication décrit dans l'exemple 4 B.

30 11 C : Préparation des comprimés à deux couches (par compression)

En opérant de la façon décrite ci-dessus (exemple 8C), les granulés obtenus, 100 mg de granulé décrit dans l'exemple 10 A et pour la couche externe 150 mg de granulé décrit au point 10 B, sont chargés dans deux trémies d'alimentation d'une presse multi-couches rotative capable de produire des comprimés à deux couches.

35

Revendications

1. Comprimé pharmaceutique destiné à la voie orale, pour la libération contrôlée de chlorhydrate d'alfuzosine au niveau
5 des segments proximaux du tractus gastro-intestinal, comprimé caractérisé en ce qu'il est constitué par :
- a) une première couche 1 ayant la propriété de gonfler remarquablement et rapidement au contact avec les liquides biologiques aqueux, ladite couche étant produite par
10 compression d'un mélange ou d'un granulé comprenant des polymères hydrophiles constituant de 5.0 à 90 % et de préférence de 10 à 85 % du poids de la couche,
- b) une deuxième couche 2 adjacente ou superposée à la première couche, dans laquelle le chlorhydrate d'alfuzosine
15 est véhiculé, cette couche étant formulée avec des polymères hydrophiles et avec d'autres substances auxiliaires, afin de donner à la préparation des propriétés de compressibilité convenables et pour permettre la libération de chlorhydrate d'alfuzosine dans un intervalle de temps prédéterminé,
- 20 c) et éventuellement une troisième couche 3 obtenue par compression et appliquée sur la couche 2, généralement constituée en particulier par des polymères hydrophiles qui gélifient et/ou gonflent puis peuvent éventuellement s'éroder et ayant fonction de barrière modulant la libération du
25 chlorhydrate d'alfuzosine de la couche 2, la couche 3 étant d'abord très peu perméable au passage de la substance active.
2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que pour favoriser un gonflement rapide, au moins une des couches
30 est constituée de produits et/ou d'excipients hydrophiles.
3. Comprimé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les excipients hydrophiles appartiennent au groupe des "superdésintégrants" comprenant la polyvinylpyrrolidone
35 réticulée, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 1000 à 1 000 000, la carboxyméthylcellulose sodique réticulée, le carboxyméthylamidon et ses sels, le copolymère divinylbenzène-méthacrylate de potassium.

4. Comprimé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que les excipients hydrophiles constituent de 1 à 50% et de préférence de 10 à 30% du poids de la couche.
- 5
5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la couche 3 a une composition identique à celle de la première couche 1 et les mêmes propriétés fonctionnelles.
- 10
6. Comprimé selon la revendication 5, caractérisé en ce que les couches 1 et 3 diffèrent par la quantité appliquée sur la couche 2 et leur épaisseur.
- 15
7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'au contact avec des liquides aqueux, au moins une des couches du comprimé augmente d'au moins 1,5 et de préférence d'au moins 3 fois par rapport au volume initial au bout de deux heures.
- 20
8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les substances polymères hydrophiles sont choisies dans le groupe comprenant l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 1000 à 4.000.000, l'hydroxypropylcellulose ayant un poids moléculaire de 2.000 à 2.000.000, les carboxyvinylpolymères, les chitosanes, les mannanes, les galactomannanes, les xanthanes, les carraghénanes, l'amylose, l'acide alginique, ses sels et ses dérivés, les pectines, les acrylates, les méthacrylates, les copolymères acryliques/méthacryliques, les polyanhydrides, les polyaminoacides, les poly(méthyl vinyl éthers/anhydride maléique), les alcools polyvinyliques, les glucanes, les sclérogucanes, la carboxyméthylcellulose et ses dérivés, l'éthylcellulose, la méthylcellulose et, en
- 30
- 35
- général, les dérivés cellulosiques hydrophiles.
9. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la couche 2 contenant la substance active est constituée de 5

à 90 %, de préférence de 10 à 85 %, en poids de polymères hydrophiles.

10. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9,
5 caractérisé en ce que la troisième couche contient du chlorhydrate d'alfuzosine.

11. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10,
10 caractérisé en ce que la quantité de chlorhydrate d'alfuzosine véhiculée dans le comprimé va de 2,5 à 50 mg.

12. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11,
15 caractérisé en ce que pour favoriser le gonflement rapide d'une des couches on utilise des substances du groupe des tensio-actifs tels que le laurylsulfate de sodium, le ricinoléate de sodium, le tétradécylsulfate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium, le cétomacrogol, le poloxamère, le monostéarate de glycérol, les polysorbates, le sorbitanemonolaurate, les lécithines ou tout autre tensio-
20 actif pharmaceutiquement acceptable.

13. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12,
25 caractérisé en ce que pour favoriser la pénétration de l'eau et/ou des fluides aqueux dans les différentes couches, on utilise des diluants hydrophiles tels que le mannitol, le lactose, des amidons d'origines différentes, le sorbitol, le xylitol, la cellulose microcristalline et/ou en général des substances qui favorisent la pénétration de l'eau dans une
préparation.

30

14. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13,
35 caractérisé en ce que pour ralentir la pénétration de l'eau et/ou des fluides aqueux dans la couche 2 contenant la substance active et dans la ou les couches 1 et 3, on utilise des diluants hydrophobes tels que le monostéarate de glycérol, les palmitates, les huiles végétales hydrogénées, des cires, des glycérides mono, bi ou trisubstitués.

15. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à

14, caractérisé par le fait que les différentes couches du comprimé peuvent avoir des épaisseurs différentes allant de 0,2 mm à 8 mm, de préférence de 1 mm à 4 mm.

5 16. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que la pression appliquée pour obtenir le comprimé varie de 7 à 50 KN.

10 17. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il est recouvert d'un enrobage pouvant comporter du chlorhydrate d'alfuzosine.

18. Composition pharmaceutique comprenant un ou plusieurs comprimés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17.



Fig. 1

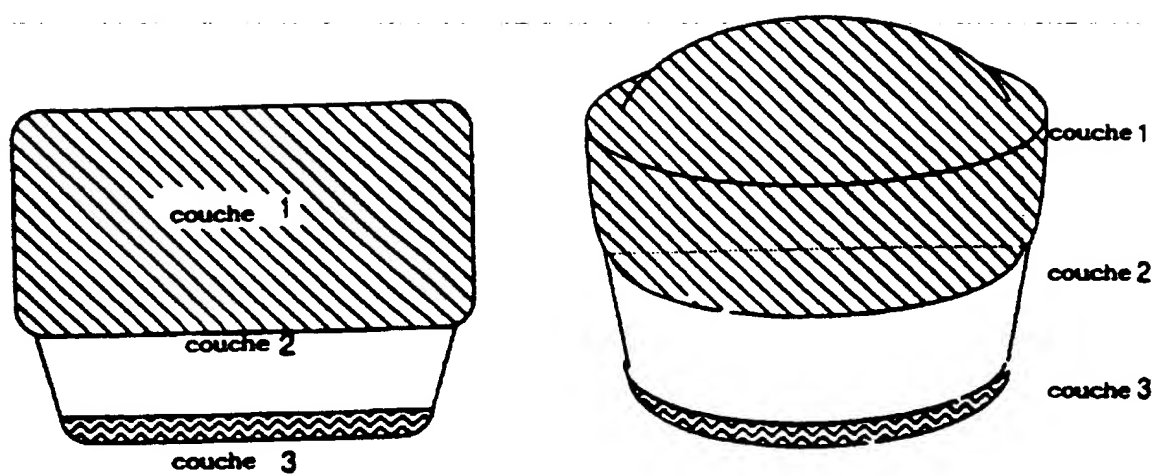


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No

PCT/FR 97/01515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/505 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 673 650 A (SYNTHELABO) 27 September 1995 see the whole document	1-18
A	WO 94 27582 A (DANBIOSYST) 8 December 1994 see the whole document	1-18
A	EP 0 204 597 A (SYNTHELABO) 10 December 1986 see the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 1997

Date of mailing of the international search report

09/12/1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 673650 A	27-09-95	FR 2717388 A	22-09-95
		AU 681236 B	21-08-97
		AU 1495595 A	28-09-95
		CA 2144917 A	22-09-95
		CN 1116524 A	14-02-96
		CZ 9500704 A	18-10-95
		FI 951300 A	22-09-95
		HU 72635 A	28-05-96
		JP 7258085 A	09-10-95
		NO 951055 A	22-09-95
		NZ 270748 A	21-12-95
		PL 307773 A	02-10-95
		SK 36595 A	08-11-95
		US 5589190 A	31-12-96
		ZA 9502290 A	24-01-96
WO 9427582 A	08-12-94	AU 6802094 A	20-12-94
		CA 2163340 A	08-12-94
		EP 0700285 A	13-03-96
		FI 955730 A	26-01-96
		GB 2292315 A, B	21-02-96
		JP 9504779 T	13-05-97
EP 204597 A	10-12-86	NO 954583 A	14-11-95
		FR 2582513 A	05-12-86
		AU 586684 B	20-07-89
		AU 5795186 A	04-12-86
		CA 1261755 A	26-09-89
		DE 3683318 A	20-02-92
		DK 246586 A	29-11-86
		IE 58595 B	20-10-93
		JP 1863897 C	08-08-94
		JP 61277620 A	08-12-86
		US 4661491 A	28-04-87

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 97/01515

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/505 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 673 650 A (SYNTHELABO) 27 septembre 1995 voir le document en entier ---	1-18
A	WO 94 27582 A (DANBIOSYST) 8 décembre 1994 voir le document en entier ---	1-18
A	EP 0 204 597 A (SYNTHELABO) 10 décembre 1986 voir le document en entier -----	1-18

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 novembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/12/1997

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 97/01515

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 673650 A	27-09-95	FR 2717388 A	22-09-95
		AU 681236 B	21-08-97
		AU 1495595 A	28-09-95
		CA 2144917 A	22-09-95
		CN 1116524 A	14-02-96
		CZ 9500704 A	18-10-95
		FI 951300 A	22-09-95
		HU 72635 A	28-05-96
		JP 7258085 A	09-10-95
		NO 951055 A	22-09-95
		NZ 270748 A	21-12-95
		PL 307773 A	02-10-95
		SK 36595 A	08-11-95
		US 5589190 A	31-12-96
		ZA 9502290 A	24-01-96
WO 9427582 A	08-12-94	AU 6802094 A	20-12-94
		CA 2163340 A	08-12-94
		EP 0700285 A	13-03-96
		FI 955730 A	26-01-96
		GB 2292315 A, B	21-02-96
		JP 9504779 T	13-05-97
EP 204597 A	10-12-86	NO 954583 A	14-11-95
		FR 2582513 A	05-12-86
		AU 586684 B	20-07-89
		AU 5795186 A	04-12-86
		CA 1261755 A	26-09-89
		DE 3683318 A	20-02-92
		DK 246586 A	29-11-86
		IE 58595 B	20-10-93
		JP 1863897 C	08-08-94
		JP 61277620 A	08-12-86
		US 4661491 A	28-04-87